

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/IT 00 / 00424

MODULARIO
I.C.A. - '101

Mod. C.E. - 1-4-7

20 APR.
744

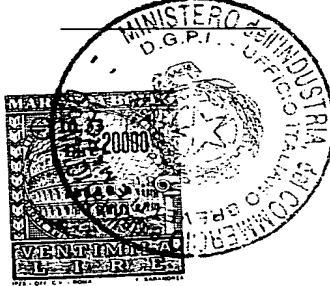


MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

X2

4



| | |
|-------------------|-----|
| REC'D 20 FEB 2001 | |
| WIPO | PCT |

IT00/424

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per Invenzione Industriale

N. M199.A.002206.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

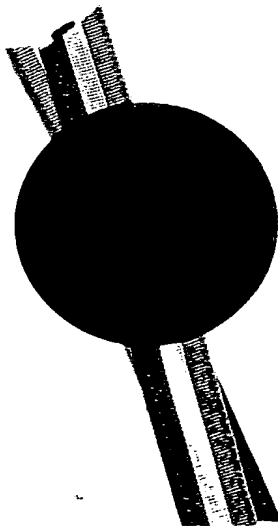
Roma, li

12 DIC. 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

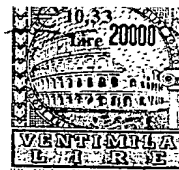
Ing. DI CARLO

[Handwritten signature]



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHE - ROMA
DEPOSITO RESISTENTE ANTI FALSA AFFIDABILITA' AL PUBBLICO

MODULO A



TRUFFINI & REGGE FARMACEUTICI S.r.l.
20134 MILANO

SR
0000001384430151

Dott.ssa Graziella Marsi
CON LOR SPA

Renato Fucini

0005

MILANO

20133

MI

COMPRESSE GASTRORESISTENTI AD USO ALIMENTARE O DIETETICO OTTENUTE MEDIANTE GRASSI
MISCELATI ALLA MASSA

X

Seneci Alessandro
Alberico Pia



2 13
0 00
1
1
0
0
0

=365.000=

21 10 1999
NO

SI

Dott.ssa Graziella Marsi

Graziella Marsi

MILANO

MI99A 002206

NOVANTANOVE

VENTUNO

00

OTTOBRE

15

DEPOSITARI

Alberico Pia

UFFICIALE RAPPRESENTANTE
M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI99A 000206

REG. A

DATA DI DEPOSITO

21/10/1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

11/11/1999

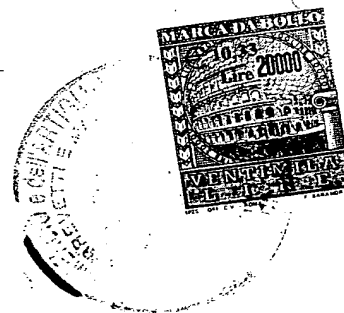
D. TITOLO

COMPRESSE GASTRORESISTENTI AD USO ALIMENTARE O DIETETICO OTTENUTE
MEDIANTE GRASSI MISCELATI ALLA MASSA

L. RIASSUNTO

Si descrive una compressa gastroresistente ad uso alimentare o dietetico contenente il principio attivo che viene opportunamente miscelato con eccipienti ed impastato con grasso fuso, nonché il procedimento per la sua preparazione.

M. DISEGNO



COMPRESSE GASTRORESISTENTI AD USO ALIMENTARE O
DIETETICO OTTENUTE MEDIANTE GRASSI MISCELATI ALLA MASSA
a nome TRUFFINI & REGGE' FARMACEUTICI S.r.l. con sede in Via
Oslavia, 18 - 20134 MILANO.

Il presente trovato si riferisce a delle compresse gastroresistenti ad uso
alimentare o dietetico ottenute con grasso miscelato alla massa per
consentire una cessione prolungata nell'organismo dei principi attivi in esse
contenuti.

La preparazione delle compresse gastroresistenti viene abitualmente
eseguita per consentire un lento rilascio di un principio attivo che può essere
liberato a secondo della necessità a livello gastrico e/o intestinale.

La tecnica nota per la preparazione di compresse o confetti ritardo è la
seguente:

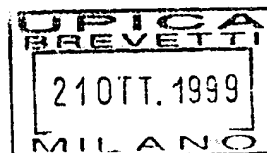
A) Confetti gastro-resistenti:

I confetti gastro-resistenti sono delle normali compresse rivestite con vernici
gastroresistenti come, ad esempio, etil cellulosa, acetoftalato di cellulosa,
poliacrilati, gomma lacca, cheratina. Le compresse verniciate vengono poi
confettate con zucchero;

B) Confetti a strati:

I confetti a strati si preparano come i confetti gastro-resistenti, per quello che
concerne la verniciatura delle compresse.

Sul nucleo verniciato viene fatta aderire a lamina una polvere aspersione
come l'amido o il talco, in cui si disperde un principio attivo usando come
collante un prodotto idrosolubile come, ad esempio, gomma arabica, agar-



agar ecc..., in modo tale che nello stomaco si sciogla lo strato più esterno e non la compressa interna;

C) Capsule con cronoidi (anime zuccherine su cui viene disperso il medicamento e poi una vernice protettiva come al punto A);

5 D) Compresse in cui vengono dispersi i cronoidi in modo che parte del principio attivo sia nei cronoidi gastroresistenti e parte nella compressa idrodispersibile;

E) Compresse a più strati in cui uno o più strati contengono polveri ritardanti lo scioglimento, quali gomme lacche derivate dalla cellulosa in modo che gli
10 strati abbiano una diversa solubilità.

I prodotti alimentari o dietetici esistenti sul mercato nazionale ed internazionale vengono presentati al pubblico in forme farmaceutiche standard che prevedono una cessione dei componenti a livello gastrico.

Si tratta di formulazioni derivate dai prodotti farmaceutici "etici" i quali
15 introducono sostanze estranee all'organismo.

Il fine delle preparazioni farmaceutiche "etiche" è quello di massimizzare l'assorbimento del prodotto senza tenere conto dei processi fisiologici digestivi.

In questa ottica anche lo studio di eventuali preparazioni farmaceutiche ritardo si avvale di tecniche di rilascio controllato che usano metodi "non
20 naturali".

Si tratta di trattamenti con vernici sulla superficie delle compresse che si sciolgono a diversi pH, di granuli che si disgregano a tempi diversi ecc., tutte tecniche che usano sostanze ritardanti estranee all'organismo umano.

25 I prodotti alimentari o dietetici da un punto di vista biologico non dovrebbero

essere uniformati ai farmaci in quanto i componenti sono costituiti da prodotti che già esistono nel nostro organismo e sono contenuti nella dieta.

Il fine terapeutico dei prodotti alimentari o dietetici è quello di "arricchire" il regime dietetico di alcuni componenti al fine di riequilibrare l'apporto nutrizionale carente o per disequilibri dietologici o per situazioni di particolare consumo di alcuni fattori fondamentali allo stato di benessere dell'individuo.

E' dunque veramente importante che nelle preparazioni nutrizionali si riesca ad ottenere un rilascio della sostanza attiva seguendo la digestione e l'assorbimento naturali dell'organismo.

Il metodo di rilascio frazionato o ritardato della compressa oggetto della presente invenzione, consente ai principi attivi alimentari o dietetici di essere liberati a secondo della necessità a livello gastrico e/o intestinale. Il sistema ritardante è ottenuto sfruttando l'attività digestiva fisiologica.

Infatti i prodotti a lento rilascio sono amalgamati con acidi grassi saturi o insaturi e vengono liberati solo dopo idrolisi ottenuta mediante l'azione della bile e del succo pancreatico.

Si è dunque ottenuta una formulazione che può rendere biodisponibile il prodotto solo con la digestione fisiologica del formulato mimando quanto avviene con i cibi usualmente ingeriti.

La presente invenzione ha infatti per oggetto una compressa gastroresistente in cui il principio attivo, in miscela con eccipienti, è impastato con grasso fuso.

In particolare il principio attivo della compressa della presente invenzione può essere scelto nel gruppo costituito da fermenti lattici, lievito di birra sia tal quale che con cellule vitali, vitamine, minerali, amminoacidi, estratti



Con
Lor
S.p.A

vegetali e loro derivati, ed è presente in una quantità del 1-50% in peso della polvere premiscelata.

Gli eccipienti utilizzati per la compressa della presente invenzione possono essere scelti nel gruppo costituito da amidi, maltodestrine, cellulose microcristalline, cellulose modificate, talco, calcio carbonato, proteine del latte, stearati di Calcio, Magnesio, Sodio, proteine di soia o adatte polveri inerti, PVP, silice precipitata e sono presenti in una quantità del 10-30% in peso della polvere premiscelata.

I grassi possono essere scelti tra burro di cacao, olio di palma idrogenato, MCT, grassi vegetali idrogenati come il burro di arachide, grassi animali come strutto, burro, lardo da soli o in miscela tra di loro. In particolare il grasso fuso è miscelato in una quantità dal 5% al 30% in peso delle polveri premiscelate.

La presente invenzione è particolarmente adatta alla realizzazione di compresse gastroresistenti a certificazione BIO, purchè si usino dei grassi derivanti da coltivazioni e allevamenti biologici secondo le vigenti normative.

Un altro oggetto della presente invenzione è costituito da un procedimento per la preparazione di una compressa gastroresistente contenente una sostanza grassa.

Detto procedimento è costituito dalla premiscelazione di un principio attivo come precedentemente definito, in una quantità del 1-50% in peso della polvere premiscelata, con gli eccipienti come precedentemente definiti, in una quantità del 10-30% in peso della polvere premiscelata. La miscela così ricavata per semplice miscelazione a temperatura ambiente o per granulazione a secco o a umido secondo la tecnica nota, è impastata con un

adatto impastatore a zeta o a braccia tuffanti con grasso fuso in un quantitativo compreso fra il 5% e il 30% rispetto al peso della miscela di polvere da impastare.

L'impasto così ottenuto si raffredda a 10°C-12°C, si granula mediante
5 granulatore oscillante di tipo Manesty, munito di lamiera inox forata con fori di diametro tra 1-4mm.

Il granulato così ottenuto viene compresso con comprimitrice rotativa munita di adatti punzoni. Si possono in questo modo ottenere delle compresse di peso opportuno.

10 In particolare la presente invenzione è molto adatta alla preparazione di compresse a strati ottenute con una comprimitrice adatta quale per esempio una Manesty BB3B.

Il procedimento consiste nel comprimere uno strato ottenuto secondo la tecnica nota usando uno o più principi attivi miscelati con noti eccipienti
15 idrosolubili o idrodispersibili, e uno strato ottenuto secondo la presente invenzione. Eventualmente si possono utilizzare anche più di due strati con diverso grado di solubilità.

Per valutare l'attività di rilascio nel tempo di un principio attivo contenuto in una compressa secondo la presente invenzione (la cui formulazione è
20 riportata nell'Esempio I qui di seguito), si è eseguito il test di dissoluzione riportato nella Farmacopea Ufficiale Italiana, il cui risultato è riferito nella Tabella I allegata. Da questo test di dissoluzione si può constatare il lento rilascio nel tempo di un principio attivo nelle condizioni fisiologiche che simulano i processi digestivi che normalmente avvengono nello stomaco.

25 I seguenti esempi vengono riportati per meglio descrivere la presente

invenzione senza tuttavia limitarne la portata.

Esempio 1

5 Si preparano 1000 compresse formate da uno strato a rapida dissoluzione (Strato A) ottenuto impastando in impastatrice a zeta con Kllucel/Acqua 10% i seguenti componenti:

prolina (100 gr),

lisina (100 gr),

10 cistina (100 gr),

CMC sodica (20 gr)

L'impasto così ottenuto si essicca per 12 ore a 40°C in essiccatore ad armadio, quindi si granula con granulatore Manesty munito di lamiera inox forata con diametro di 2mm per una resa di 321,8 g.

15 Il granulato così ottenuto è miscelato in miscelatore a coclea rotante (SAGA) con : lacca rossa red n° 40 all lake (0,25 g),

vitamina A 5000000 UI/g (800 mcg/cpr +30%) (2,31 g),

vitamina E 50%SD (16 mg/cpr +20%) (12,8 g),

vitamina C granulare (49,5 g),

20 magnesio stearato (5 g),

rame gluconato 14% (1,2 mg/cpr + 5%) (6 g),

zinco gluconato 13,4% (10 mg/cpr + 5%) (52,2 g)

lievito al selenio 2000 mcg/g (0,055 mcg/cpr + 5%) (19 g)

glutazione su lievito (25 mg/cpr + 20%) (15 g);

25 PVP a rapida disgregazione (20 g),

amido di patata (10 g),

gel di silice (3 g),

maltodestrina (5 g),

cellulosa microcristallina (2 g),

5 acqua (0,5 g),

per una resa totale di 524,36 g.

Si prepara una seconda miscela che andrà a costituire lo strato a lenta dissoluzione (STRATO B) così ottenuto:

mirtillo liof. (15 g),

10 cellulosa microcristallina (50 g),

Titanio biossido (10 g),

Acidi nucleici (50 g),

Estratto di mirtillo 25% (50 g),

Rame gluconato (1,5 g),

15 Zinco gluconato (12,3 g),

Rame gluconato (1,5 g),

Zinco gluconato (13,8 g),

Lievito al selenio (9,5 g),

Glutazione su lievito (15 g),

20 Vitamina A 500000 UI/g (4,63 g),

Vitamina E 50% SD (25,6 g),

Vitamina C EC 97% (99 g),

Tutti questi componenti vengono miscelati e impastati in impastatrice a zeta con l'olio di palma idrogenato fuso (50 gr).

25 L'impasto ottenuto si raffredda a 12°C e si granula con granulatore oscillante



Con LOR^{SP A}

munito di lamiera inox forata con diametro di 2mm per una resa totale di 408 g.

Le due miscele così ricavate possono essere compresse con punzone ovale mediante una comprimitrice a due strati (MANESTY BB3B) facendo
5 compresse ovali del peso di 0,932 g in cui il primo strato di 0,524 g è a rapida dissoluzione ed il secondo di 0,408 g è gastroresistente e a lenta dissoluzione.

Esempio 2

Si opera come nell'esempio 1 ma utilizzando i seguenti componenti:

10 Strato A (A RAPIDA DISSOLUZIONE)

Acido folico 98% (0,3 mg/cpr + 20%) (0,12 g)

Vitamina B6 33,1/3 (1,5 mg + 20%) (1,8 g)

Betacarotene 20% (4mg/cpr + 10%) (7,4 g)

Vitamina E 50% SD (116 mg/cpr) (12,8 g)

15 Vitamina C EC 97 (120 mg/cpr +20%) (49,5 g)

Rame gluconato Cu 14% (1,2 mg/cpr) (6 g)

Zinco gluconato Zn 13,4% (10 mg/cpr) (52,3 g)

Lievito al selenio 2000 mcg/g (55 mcg/cpr) (19,3 g)

Lattosio CD (150 g)

20 Cellulosa microcristallina (30 g)

Acqua (4 g)

Amido di patate (30 g)

PVP x rapida disgr. (Kollidon CL) (10 g)

Gel di silice (10 g)

25 Maltodestrina (8 g),

per un totale di 391,22 g.

Strato B (A LENTA DISSOLUZIONE)

Solfomucopolisaccaridi (25 g)

Ginko biloba (30 g)

5 Rame gluconato Cu 14% (3 g)

Zinco gluconato Zn 13,4% (26,2 g)

Lievito al selenio 2000 mcg/g (9,7 g)

Cellulosa microcristallina (50 g)

Ferro ossido rosso (5 g)

10 Acido folico (0,24 g)

Vitamina B6 33,1/3% (3,6 g)

Vitamina E 50% (25,6 g)

Vitamina C EC 97% (99 g)

Betacarotene 20% (14,8 g)

15 Olio di palma idrogenato fuso (72 g)

Gel di silice (0,5%),

per un totale di 0,358 g.

Si fanno compresse a due strati da 0,749 g di cui il primo strato, a rapida dissoluzione, di 0,391 g ed il secondo, a lenta dissoluzione, di 0,358 g.

20 Le compresse possono essere poi verniciate con una soluzione di Klucel/Acqua 10 %.

RILASCIO MEDIO DELLA VIT C
DALLE COMPRESSE OTTENUTE SEGUENDO
L'ESEMPIO 1

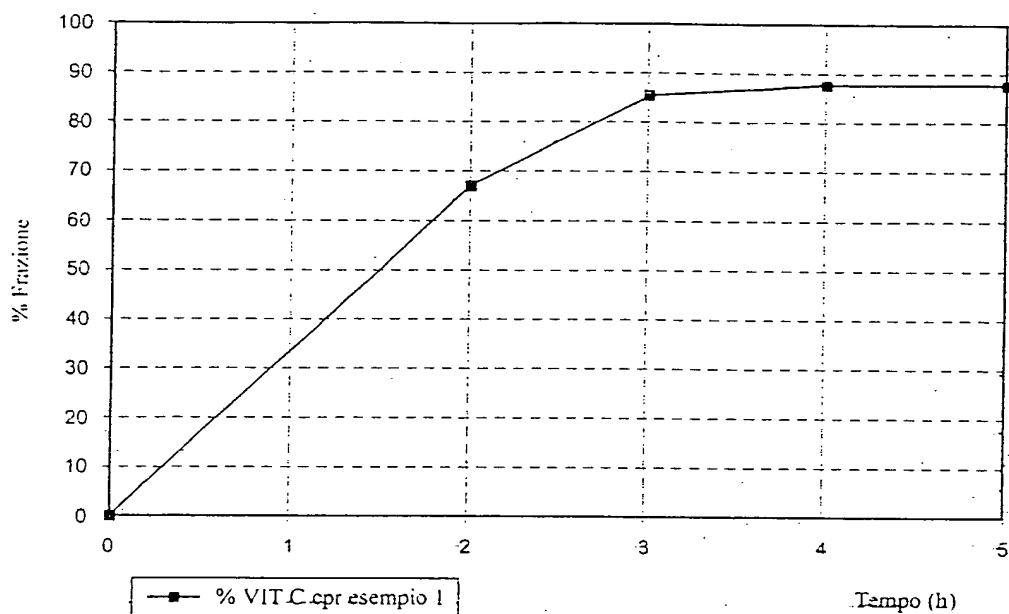


TABELLA I

RIVENDICAZIONI

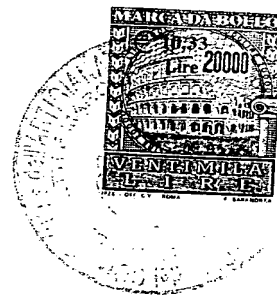
1. Una compressa gastroresistente caratterizzata dal fatto che uno o più principi attivi scelti dal gruppo costituito da fermenti lattici, lievito di birra sia tal quale che con cellule vitali, vitamine, minerali, amminoacidi, estratti vegetali e loro derivati, sono miscelati con degli eccipienti scelti dal gruppo costituito da amidi, maltodestrine, cellulose microcristalline, cellulose modificate, talco, calcio carbonato, stearati di Calcio, Magnesio, Sodio, proteine del latte, proteine di soia o adatte polveri inerti, PVP, silice precipitata e impastato con grasso fuso scelto dal gruppo costituito da burro di cacao, olio di palma idrogenato, MCT, grassi vegetali idrogenati come il burro di arachide, grassi animali come strutto, burro, lardo, da soli o in miscela tra di loro.
2. Una compressa secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che il grasso fuso è di origine biologica secondo le normative vigenti.
3. Un procedimento per la preparazione di una compressa secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2 in cui si premiscela un principio attivo così come definito nella Rivendicazione 1, con una quantità dal 1-50% in peso, degli eccipienti così come definiti nella Rivendicazione 1, in una quantità del 10-30% in peso; la miscela è impastata con grasso fuso così come definito nella rivendicazione 1, in un quantitativo compreso fra il 5% e il 30% rispetto al peso della miscela di polvere da impastare, raffreddata a 10°C-12°C, granulata e compressa.
4. Un procedimento secondo la Rivendicazione 3 in cui si comprime un primo strato contenente uno o più principi attivi miscelati con eccipienti idrodispersibili, con un secondo strato contenente uno o più principi attivi, gli

eccipienti ed il grasso fuso.

5. Uso della compressa secondo le Rivendicazioni 1 o 2 per la somministrazione di uno o più principi attivi a scopo alimentare o dietetico.

CON LOR S.P.A.

Granella Momi



97

